

4. juni 2024

**PRODUKTRESUMÉ**

**for**

**Ketorolac trometamol "S.A.L.F.", injektionsvæske, opløsning**

**0. D.SP.NR.**

31193

**1. LÆGEMIDLETS NAVN**

Ketorolac trometamol "S.A.L.F."

**2. KVALITATIV OG KVANTITATIV SAMMENSÆTNING**

1 ml Ketorolac trometamol "S.A.L.F." injektionsvæske, opløsning indeholder 30 mg ketorolactrometamol.

Hjælpestoffer, som behandleren skal være opmærksom på: Natrium.

Alle hjælpestoffer er anført under pkt. 6.1.

**3. LÆGEMIDDELFORM**

Injektionsvæske, opløsning

Klar, farveløs til let gul steril opløsning, pH 6,9-7,9.

**4. KLINISKE OPLYSNINGER**

**4.1 Terapeutiske indikationer**

Kortvarig behandling af moderate til svære postoperative smerter. Akut uretral smerte.

**4.2 Dosering og administration**

Behandling bør kun ske i hospitalsregi. Behandling bør maksimalt gives i to dage.

Moderate til svære postoperative smerter:

Den lavest mulige dosis bør gives.

Doseringen bør justeres efter graden af smerte, og hvordan patienten reagerer på behandlingen. Den almindelige startdosis af Ketorolac trometamol "S.A.L.F." er 10 mg indgivet intramuskulært eller intravenøst efterfulgt af 10-30 mg hver fjerde til sjette time efter behov. Den intravenøse injektionstid bør være mindst 15 sekunder. Ved behandlingens start kan lægemidlet gives hver anden time om nødvendigt. Den daglige dosis på 90 mg må ikke overskrides.

Patienter over 65 år og patienter med nedsat nyrefunktion: 10-15 mg hver 4.-6. time.

Den maksimale daglige dosis til patienter over 65 år, patienter med en vægt på under 50 kg og patienter med nedsat nyrefunktion er 60 mg.

Bivirkninger kan nedbringes ved at bruge den mindste effektive dosis i den korteste tid, som er nødvendig for at kontrollere symptomer (se pkt. 4.4).

*Uretral smerte:*

30 mg indgivet intramuskulært eller intravenøst i én dosis.

Ketorolac bør ikke gives i tilfælde af svært nedsat nyrefunktion (serumkreatinin > 440 µmol/l).

For yderligere at lette smerte, eller hvis den angstdæmpende og bedøvende virkning af smertestillende morfinpræparater er påkrævet, kan ketorolac kombineres med disse. I dette tilfælde bør dosis af det smertestillende morfinpræparat reduceres.

Nedsat nyrefunktion:

Da ketorolac og dets metabolitter udskilles gennem nyrerne, bør patienter med nedsat nyrefunktion overvåges omhyggeligt, og dosis bør justeres i overensstemmelse hermed. Se pkt. 4.3.

**4.3 Kontraindikationer**

* Aktivt mavesår eller gastrointestinal blødning, ulceration eller perforering i anamnesen.
* Overfølsomhed over for ketorolac, eller over for et eller flere af hjælpestofferne anført i pkt. 6.1 eller over for andre NSAID-præparater.
* I kombination med andre NSAID-præparater eller acetylsalicylsyre.
* Må ikke gives til patienter, der har haft anafylaktiske reaktioner, astma, rhinitis eller urticaria efter indtagelse af acetylsalicylsyre eller andre NSAID-præparater. Svære anafylatisk-lignende reaktioner er konstateret hos sådanne patienter.
* Hepatisk cirrose.
* Alvorligt hjertesvigt.
* Moderat til svært nedsat nyrefunktion (serumkreatinin > 442 mol/l) eller hos patienter med risiko for nyresvigt på grund af volumendepletering eller dehydrering.
* Tredje trimester af graviditeten, veer, fødsel (se pkt. 4.6).
* Amning (se pkt. 4.6).
* Som profylaktisk analgesi inden operation på grund af hæmning af trombocytaggregationen og under operation på grund af øget blødningsrisiko.
* Patienter med kendt eller mistænkt cerebrovaskulær blødning, patienter, som har gennemgået operationer med høj blødningsrisiko eller ufuldstændig hæmostase, og patienter med høj blødningsrisiko.
* Neuraksial (epidural eller intratekal) anvendelse som følge af dets alkoholindhold.
* Kombinationen af ketorolac med oxpentifyllin er kontraindiceret.

**4.4 Særlige advarsler og forsigtighedsregler vedrørende brugen**

Der er epidemiologisk dokumentation for, at ketorolac kan være forbundet med en høj risiko for alvorlig gastrointestinal toksicitet i forhold til visse andre NSAID-præparater, især hvis det anvendes uden for de godkendte indikationer og/eller i længere tid (se også pkt. 4.1, 4.2 og 4.3).

Bivirkninger kan nedbringes ved at bruge den mindste effektive dosis i den korteste tid, som er nødvendig for at kontrollere symptomer (se pkt. 4.2).

Samtidig administration af Ketorolac trometamol "S.A.L.F." og andre NSAID-præparater, herunder selektive cyclooxygenase 2-hæmmere (COX-2), bør undgås.

*Gastrointestinal blødning, ulceration eller perforering:*

Gastrointestinal blødning, ulceration eller perforering, som kan være fatal, er blevet rapporteret med NSAID-præparater på ethvert tidspunkt under behandling med eller uden advarselssymptomer eller alvorlige gastrointestinale hændelser i anamnesen.

Risikoen for gastrointestinal blødning, ulceration eller perforering er højere med højere doser af NSAID-præparater hos patienter med ulcus i anamnesen, særligt ved komplikationer i form af blødning eller perforering (se pkt. 4.3), og hos ældre. For disse patienter bør behandlingen indledes med den lavest tilgængelige dosis. Kombinationsbehandling med beskyttende agenser (f.eks. misoprostol eller protonpumpehæmmere) bør overvejes for disse patienter og også for patienter, der har brug for samtidige lave doser af acetylsalicylsyre eller andre lægemidler, der med sandsynlighed kan øge den gastrointestinale risiko (se nedenfor og pkt. 4.5).

Patienter med gastrointestinal toksicitet i anamnesen, særligt ældre, bør rapportere alle usædvanlige abdominale symptomer (særligt gastrointestinal blødning), især i de tidligere faser af behandlingen.

Hvis gastrointestinal blødning eller ulceration forekommer hos patienter, der modtager Ketorolac trometamol "S.A.L.F.", bør behandlingen seponeres.

Forsigtighed tilrådes hos patienter, der modtager samtidige lægemidler, som kan øge risikoen for ulceration eller blødning, f.eks. orale kortikosteroider, antikoagulanter, f.eks. warfarin, selektive serotoningenoptagshæmmere (SSRI'er) eller midler, som hæmmer trombosytfunktionen, f.eks. acetylsalicylsyre (se pkt. 4.5).

NSAID-præparater bør gives med forsigtighed til patienter med gastrointestinale lidelser i anamnesen (colitis ulcerosa, Crohns sygdom), da disse sygdomme kan forværres (se pkt. 4.8).

NSAID'er, herunder ketorolac, kan være forbundet med øget risiko for anastomotisk lækage i mave-tarm-kanalen. Tæt medicinsk overvågning og forsigtighed anbefales ved brug af ketorolac efter mave-tarm-kirurgi.

Ældre

Hos ældre er der en øget frekvens af bivirkninger i forbindelse med NSAID-præparater, navnlig gastrointestinal blødning og perforering, som kan være fatal.

Svækkede patienter kan tilsyneladende i mindre grad modstå ulceration eller blødning end andre personer, og de fleste fatale gastrointestinale hændelser med NSAID-præparater er forekommet hos ældre og/eller svækkede patienter.

*Hæmatologiske virkninger*

Der bør udvises særlig omhu ved behandling af patienter med koagulationslidelser, og sådanne patienter bør overvåges nøje. Selv om studier ikke har påvist en signifikant interaktion mellem ketorolac og warfarin eller heparin, kan samtidig behandling med ketorolac og lægemidler, der påvirker hæmostasen, f.eks. warfarin, profylakse med lavmolekylære hepariner (2500-5000 enheder pr. 12 timer) og dextraner, være forbundet med en øget risiko for blødning. Der bør udvises særlig omhu, når ketorolac gives til disse patienter, og patienterne bør overvåges nøje.

Efter markedsføringen er der rapporteret om postoperative hæmatomer og andre tegn på sårblødninger i forbindelse med perioperativ anvendelse af ketorolac-opløsning til injektion. Lægen skal være opmærksom på den potentielle risiko for blødning i tilfælde, hvor hæmostase er kritisk omfattende, men ikke begrænset til, fjernelse af prostata, fjernelse af mandlerne samt kosmetisk kirurgi.

*Hudreaktioner*

Alvorlige hudreaktioner, som kan være fatale, herunder eksfoliativ dermatitis, Stevens-Johnsons-syndrom og toksisk epidermal nekrolysis, er i meget sjældne tilfælde blevet rapporteret i forbindelse med brugen af NSAID-præparater (se pkt. 4.8). Risikoen for disse reaktioner er øjensynligt størst ved begyndelsen af behandlingen. Behandling med ketorolac bør seponeres ved første forekomst af udslæt, slimhindelæsioner eller andre tegn på hypersensitivitet.

I sjældne tilfælde kan alvorlige hud- og bløddelsinfektioner stamme fra skoldkopper. NSAID-præparaters medvirken til forværringen af sådanne infektioner kan indtil videre ikke udelukkes. Det anbefales derfor, at behandling med ketorolac undgås i tilfælde af skoldkopper.

*Natrium-/væskeretention ved kardiovaskulære sygdomme og perifere ødemer*

Forsigtighed skal udvises ved patienter med hypertension og/eller hjertesvigt i anamnesen, da væskeretention og ødemer er blevet rapporteret i forbindelse med behandling med NSAID-præparater.

Væskeretention, hypertension og perifere ødemer er blevet rapporteret hos visse patienter, der tager NSAID-præparater, herunder ketorolac, og ketorolac bør derfor anvendes med forsigtighed hos patienter med hjertesvigt, hypertension eller lignende sygdomme.

*Kardiovaskulære og cerebralvaskulære virkninger*

Passende overvågning og rådgivning kræves ved patienter med hypertension og/eller mild til moderat hjertesvigt i anamnesen, da væskeretention og ødemer er blevet rapporteret i forbindelse med behandling med NSAID-præparater.

Kliniske forsøg og epidemiologiske data viser, at anvendelsen af visse NSAID-præparater (særligt ved høje doser og ved langtidsbehandling) kan være forbundet med en let forøget risiko for arterielle tromber (f.eks. myokardieinfarkter eller apopleksi). Selv om det ikke er påvist, at ketorolac øger risikoen for tromber, f.eks. myokardieinfarkter, er der ikke tilstrækkelige data til at udelukke en sådan risiko for ketorolac.

Patienter med ukontrolleret hypertension, hjertesvigt, konstateret iskæmisk hjertelidelse, lidelse i perifere arterier og/eller cerebralvaskulær lidelse bør kun behandles med ketorolac efter omhyggelige overvejelser. Tilsvarende overvejelser bør gøres, inden langtidsbehandling af patienter med risikofaktorer for kardiovaskulær lidelse påbegyndes (f.eks. hypertension, hyperlipidæmi, diabetes mellitus og rygning).

*Anafylaktiske (anafylaktoide) reaktioner*

Anafylaktiske og anafylaktoide reaktioner (herunder bl.a. anafylaksi, astma, rødmen, udslæt, hypotension, laryngal ødem og angioødem) kan forekomme hos patienter med tidligere hypersensitivitet over for acetylsalicylsyre, andre NSAID-præparater eller ketorolac. De kan imidlertid også forekomme hos patienter uden tidligere hypersensitivitet over for disse lægemidler. Reaktionerne kan også forekomme hos personer, der har eller tidligere har haft angioødem, bronchospastisk reaktivitet (f.eks. astma) og nasale polypper. Overfølsomhedsreaktioner som f.eks. anafylaksi kan være dødelige. Ketorolac skal derfor anvendes med forsigtighed til patienter med astma i anamnesen og patienter med komplet eller partielt syndrom vedrørende nasale polypper, angioødem og bronchospastisk reaktivitet.

*Nyrepåvirkninger*

Patienter med svækket nyrefunktion (se pkt. 4.2).

Som med andre NSAID-præparater bør der udvises forsigtighed, når ketorolac gives til patienter med svækket nyrefunktion eller nyrelidelse i anamnesen, da ketorolac er en potent prostaglandinsyntesehæmmer. Der bør udvises forsigtighed, da nyretoksicitet er blevet konstateret ved brug af ketorolac og andre NSAID-præparater hos patienter med lidelser, der medfører nedsat blodvolumen og/eller blodstrøm i nyrerne, da renal prostaglandinsyntese er medvirkende til vedligeholdelsen af den renale perfusion. Hos disse patienter kan anvendelsen af ketorolac eller andre NSAID-præparater forårsage en dosisafhængig hæmning af prostaglandinsyntesen, som fører til svækket nyrefunktion eller nyresvigt.

Patienter, som har størst risiko for denne komplikation, er patienter med nedsat nyrefunktion, hypovolæmi, hjertesvigt, leverdysfunktion, diuretika-brugere samt ældre patienter. Ved ophør af behandling med lægemidlet vil funktionen sædvanligvis genoprettes til samme niveau som før behandlingens start.

Forhøjede niveauer af urea og serumkreatinin er rapporteret. Clearance af ketorolac nedsættes næsten proportionalt med reduktionen i kreatininclearance. Ketorolac anbefales ikke til patienter i dialyse. Hos patienter, der oplever ændringer i plasmavolumen, kan renal prostaglandinsyntese føre til en yderligere forringelse af blodstrømmen i nyrerne. Ketorolac kan, som andre antiinflammatoriske lægemidler, øge risikoen for nedsat nyrefunktion i forbindelse med behandling med ACE-hæmmere.

Der bør udvises forsigtighed, når disse patienter behandles med ketorolac, og det anbefales, at urinudskillelse, urinstof i serum og kreatinin overvåges. Samtidig anvendelse af ketorolac og andre NSAID-præparater anbefales ikke, da det kan medføre bivirkninger.

*Fertilitet*

Som med andre lægemidler, der hæmmer cyclooxygenase/prostaglandinsyntese, kan anvendelse af ketorolac sænke fertiliteten og anbefales derfor ikke til kvinder, der forsøger at blive gravide. Hos kvinder, der har vanskeligt ved at blive gravide, eller som testes for infertilitet, bør seponering af ketorolac overvejes.

*Misbrug og afhængighed*

Ketorolac er ikke vanedannende. Der er ikke observeret abstinenssymptomer efter pludselig seponering af ketorolac.

Der bør udvises forsigtighed ved samtidig behandling med probenecid, da udsving i ketorolacs farmakokinetik er blevet rapporteret med denne kombination.

Forsigtighed anbefales, når ketorolac administreres samtidig med methotrexat, da det er rapporteret, at visse prostaglandinsyntesehæmmende præparater reducerer methotrexatclearance og dermed muligvis øger methotrexattoksicitet.

*Diverse*

Patienter med SLE har en større risiko for aseptisk meningitis (og de dermed forbundne neurologiske følgevirkninger), når de får NSAID-præparater.

Hvis der udvikles kliniske symptomer på leversygdom, eller hvis der forekommer systemiske manifestationer (f.eks. eosinofili eller udslæt), bør ketorolac seponeres. Patienter med nedsat leverfunktion bør ikke have udvist kliniske signifikante ændringer i clearance. Centralt fremkaldte skadelige virkninger, f.eks. døsighed, er sandsynligvis forårsaget af den post-operative tilstand og har med sandsynlighed ikke forbindelse til ketorolac.

Dette lægemiddel indeholder små mængder ethanol (alkohol) på under 100 mg pr. dosis.

Dette lægemiddel indeholder under 1 mmol natrium (23 mg) pr. ampul, dvs. det er i det væsentlige "natriumfrit".

Pædiatrisk population:

Ketorolacs sikkerhed og virkning hos børn er ikke vurderet, og ketorolac anbefales ikke til børn under 16 år.

**4.5 Interaktion med andre lægemidler og andre former for interaktion**

* *Diuretika:* NSAID-præparater kan reducere virkningen af diuretika. Hos raske personer med normalt blodvolumen har det vist sig, at NSAID-præparater (propionsyrederivater), herunder ketorolac, modvirker den diuretiske effekt af furosemid og bumetanid (loop-diuretika) med ca. 20 %, muligvis ved at hæmme prostaglandinsyntesen. Der bør udvises særlig forsigtighed ved behandling af patienter med hjertesvigt.

NSAID-præparater kan også modvirke den antihypertensive virkning af thiazidderivater.

* *Betablokkere:* Antiflogistika af NSAID-typen modvirker betablokkeres antihypertensive virkning. Studier er primært gennemført med indomethacin. Denne interaktion forekommer øjensynligt ikke med sulindac. I en undersøgelse med diclofenac kunne en sådan interaktion ikke konstateres.
* *Methotrexat:* Det er rapporteret, at visse prostaglandinsyntesehæmmende præparater reducerer methotrexatclearance og dermed muligvis øger methotrexattoksicitet. Organiske syrer som f.eks. NSAID-præparater (også salicylater) har vist sig at hæmme den tubulære sekretion af methotrexat i humanfarmakologiske studier og kliniske realistiske dyrestudier. Den farmakokinetiske interaktion er blevet observeret ved både lave og høje methotrexatdoser hos både voksne og børn. En specifik metabolisk interaktion med deraf følgende reduceret methotrexatclearance kan også forekomme. Der er en klar risiko for, at virkningen af methotrexat, særligt ved høje doser, styrkes ved samtidig anvendelse af et NSAID-præparat. Det bemærkes, at denne interaktion ikke er blevet undersøgt for de fleste NSAID-præparater, men en interaktion kan ikke udelukkes.

Patienter, der behandles med høje doser af methotrexat, bør generelt ikke anvende NSAID-præparater samtidig. I enkelte studier har det ikke været muligt at bekræfte en farmakokinetisk interaktion mellem NSAID-præparater (naproxen, ibuprofen, sulindac) og lavdosismethotrexat. I modsætning dertil findes der to studier, som har bekræftet en interaktion, og enkelte rapporter, som viser potentierede virkninger selv for lavdosismethotrexat til behandling af psoriasis og rheumatoid arthrit (se nedenfor). Den potentierede virkning viste sig til dels som knoglemarvstoksicitet, til dels som hudulceration i forbindelse med psoriasis og til dels som nefrotoksicitet, muligvis efter hæmmet prostaglandinsyntese i nyrerne. Interindividuel variabilitet i modtageligheden for interaktion kan med sandsynlighed forklare den noget kontroversielle litteratur. En mulig interaktion mellem NSAID-præparater og methotrexat skal derfor også tages i betragtning ved lavdosisbehandling med methotrexat. Patienter med svækket nyrefunktion udgør muligvis en risikogruppe for denne interaktion. Der er også mulige forskelle med hensyn til interaktionspotentialet mellem forskellige NSAID-præparater, men der er ikke offentliggjort nogen komparative studier. Ved kombinationsbehandling bør nyrefunktionen overvåges.

* *Ciclosporin:* NSAID-præparater, der gives samtidig med ciclosporin, vurderes at øge risikoen for nefrotoksicitet som følge af den nedsatte renale prostacyclinsyntese. Ved kombinationsbehandling bør nyrefunktionen overvåges nøje.
* *Lithium:* Ketorolac reducerer den renale lithiumclearance, og tilfælde med forhøjede lithiumkoncentrationer i plasma er rapporteret i forbindelse med ketorolac-behandling. Kombinationen bør undgås, hvis hyppig serumlithiumovervågning ikke er mulig med henblik på at kontrollere dosis.
* *ACE-hæmmere og angiotensin II-receptorhæmmere:* Samtidig behandling med NSAID-præparater og ACE-hæmmere og/eller angiotensin II-receptorhæmmere kan øge risikoen for akut nyresvigt. Den antihypertensive virkning af ACE-hæmmere og/eller angiotensin II-receptorhæmmere reduceres også i nogle tilfælde. Kombinationen skal anvendes med forsigtighed, specielt hos ældre patienter. Patienterne skal være adækvat titrerede og det skal overvejes at monitorere nyrefunktionen efter initieringen af kombinationsbehandlingen og periodisk derefter.
* *Oxpentoxifyllin:* Samtidig anvendelse af ketorolac og oxpentoxifyllin kan forårsage øget risiko for blødning.
* *Probenecid:* Probenecid nedsætter fordelingsvolumen og clearance af ketorolac med deraf følgende forøget koncentration i plasma og halveringstid.
* *Ethanol:* Samtidig anvendelse af ethanol og NSAID-præparater øger risikoen for blødning.
* *SSRI'er*: Der er en øget risiko for gastrointestinal blødning ved samtidig behandling med selektive serotoningenoptagshæmmere og NSAID-præparater (se pkt. 4.4).
* *Andre NSAID-præparater:* Samtidig anvendelse af ketorolac og andre midler, som hæmmer trombosytfunktionen, f.eks. acetylsalicylsyre (ASA), og/eller andre NSAID-præparater anbefales ikke som følge af den øgede risiko for gastrointestinale bivirkninger (se pkt. 4.4).
* *Kortikosteroider*: Der er en øget risiko for gastrointestinal ulceration eller blødning ved samtidig behandling med kortikosteroider og NSAID-præparater (se pkt. 4.4). Ketorolac hæmmer trombocytaggregationen, reducerer tromboxankoncentrationen og forlænger blødningstiden. I modsætning til den forlængede effekt af acetylsalicylsyre ses en normalisering af trombocytfunktionen inden for 24-48 timer efter seponering af ketorolac.
* *Proteinbinding:* Ketorolactromethamin påvirker ikke proteinbindingen af digoxin. Terapeutiske koncentrationer af digoxin, warfarin, ibuprofen, naproxen, piroxicam, paracetamol, fenytoin og tolbutamid påvirker ikke proteinbindingen af ketorolac.
* *Warfarin:* Selv om studier ikke har påvist en signifikant interaktion mellem ketorolac og warfarin eller heparin, kan samtidig behandling med ketorolac og lægemidler, der påvirker hæmostasen, f.eks. warfarin, profylakse med lavmolekylære hepariner (2500-5000 enheder pr. 12 timer) og dextraner, være forbundet med en øget risiko for blødning.

Forsøgsstudier viser, at ibuprofen og azapropazon styrker warfarins virkninger på blødningstiden. Ketorolac kan øge effekten af antikoagulantia, f.eks. warfarin, hæmme trombocytaggregationen, reducere tromboxankoncentrationen, forlænge blødningstiden og beskadige slimhinden i gastrointestinalkanalen, hvilket med sandsynlighed øger risikoen for gastrointestinal blødning hos patienter, der behandles med antikoagulantia. Trombocytfunktionen normaliseres inden for 24-48 timer efter seponering af ketorolac. Aktuelle epidemiologiske studier viser, at der er en særligt høj risiko for blødende gastrisk ulcus ved samtidig anvendelse af NSAID-præparater og warfarin. Kombinationen bør derfor undgås. Det er for nylig blevet påvist, at denne interaktion også kan have en metabolisk komponent, idet NSAID-præparater og warfarin metaboliseres af det samme enzym, CYP2C9. NSAID-præparater hæmmer metabolismen af disse antikoagulantia in vitro. Interaktionspotentialet er størst for fenylbutazon efterfulgt af diclofenac, ibuprofen og tenoxicam. Andre NSAID-præparater er ikke blevet undersøgt.

* *Opioid analgesi:* Ketorolac, der gives mod postoperative smerter, har vist sig at reducere behovet for samtidig behandling med opioid analgesi.
* *Tacrolimus:* Anvendelse af NSAID-præparater samtidig med tacrolimus vurderes at øge risikoen for nefrotoksicitet som følge af den nedsatte renale prostacyclinsyntese. Ved kombinationsbehandling bør nyrefunktionen derfor overvåges nøje.

**4.6 Fertilitet, graviditet og amning**

Ketorolac er kontraindiceret under tredje trimester af graviditeten, veer, fødsel og under amning (se pkt. 4.3)

Graviditet:

Hæmning af prostaglandinsyntesen kan have en skadelig indvirkning på graviditeten og/eller den embryo/føtale udvikling. Data fra epidemiologiske studier tyder på en øget risiko for spontan abort og for medfødte misdannelser i barnets hjerte samt gastroschisis ved brug af prostaglandinsyntesehæmmere under den tidlige graviditet. Den absolutte risiko for kardiovaskulære misdannelser øges fra mindre end 1 % op til cirka 1,5 %. Risikoen menes at stige med øget dosis og behandlingsvarighed. Hos dyr har administration af prostaglandinsyntesehæmmere vist sig at medføre en øget hyppighed af præ- og postimplantationstab samt embryo-fosterdød.

Endvidere er der fundet en øget forekomst af flere misdannelser, herunder kardiovaskulære misdannelser hos dyr, som har fået en prostaglandinsyntesehæmmer under den organogenetiske periode.

Ca. 10 % af ketorolac passerer placenta. Medmindre det er strengt nødvendigt, bør ketorolac ikke anvendes under det første og det andet trimester.

Fra uge 20 i graviditeten kan ketorolac forårsage oligohydramnios som følge af renal dysfunktion hos fostret. Dette kan opstå kort tid efter behandlingsstart og er normalt reversibelt ved seponering. Der er desuden rapporteret om indsnævring af duktus arteriosus ved behandling i 2. trimester. Det meste af det forsvandt efter behandlingsstop. I 1. og 2. trimester bør ketorolac derfor ikke gives med mindre det er strengt nødvendig. Ketorolac må ikke gives med mindre det er højst nødvendigt. Hvis ketorolac administreres til en fødende kvinde, eller under 1. eller 2. trimester af graviditeten, skal dosis holdes lav og behandlingsvarighed være så kort som muligt. Prænatal monitorering for oligohydramnios og indsnævring af ductus arteriosus bør overvejes ved eksponering af ketorolac i flere dage fra uge 20 i graviditeten.

Ketorolac skal seponeres, hvis oligohydramnios eller sammentrækning af ductus arteriosus opstår.

Hvis ketorolac anvendes under det tredje trimester, kan prostaglandinsyntesehæmmere udsætte fosteret for:

• kardiopulmonær toksicitet (for tidlig konstriktion/lukning af ductus arteriosus og pulmonær hypertension)

• renal dysfunktion, (se ovenfor)

og udsætte moderen og det nyfødte barn for:

• forlænget blødningstid som følge af en nedsat aggregationsevne for trombocytterne, hvilket kan forekomme selv ved meget lave doser

• hæmning af livmoderkontraktioner, hvilket kan resultere i for sen eller forlænget fødsel.

Som følge heraf er ketorolac kontraindiceret under det sidste trimester og under veer og fødsel (se pkt. 4.3).

*Veer og fødsel:*

Ketorolac er kontraindiceret under fødsel og veer, da dets prostaglandinsyntesehæmmende virkning kan påvirke fostrets kredsløb og hæmme livmoderkontraktioner, hvilket kan resultere i for sen eller forlænget fødsel, samt øge risikoen for blødning fra livmoderen.

Amning

Det er påvist, at ketorolac og dets metabolitter passerer over i fostret og mælk hos dyr. Ketorolac er påvist i human mælk ved lave koncentrationer, og derfor er ketorolac kontraindiceret hos kvinder, der ammer.

Fertilitet:

Som med andre lægemidler, der hæmmer cyclooxygenase/prostaglandinsyntese, kan anvendelse af ketorolac sænke fertiliteten og anbefales derfor ikke til kvinder, der forsøger at blive gravide. Seponering af ketorolac bør overvejes hos kvinder, der har vanskeligt ved at blive gravide, eller som testes for infertilitet.

**4.7 Virkning på evnen til at føre motorkøretøj og betjene maskiner**

Ikke mærkning.

Lægemidlet kan påvirke evnen til at føre motorkøretøj og betjene maskiner, da svimmelhed, sløvhed og hovedpine kan forekomme under anvendelse af ketorolac.

**4.8 Bivirkninger**

De mest almindelige rapporterede bivirkninger stammer fra centralnervesystemet, f.eks. hovedpine, svimmelhed og sløvhed, og fra gastrointestinalkanalen, f.eks. dyspepsi, kvalme, gastrointestinale smerter og irritation. Ved parenteral administration er der rapporteret smerte på injektionsstedet hos ca. 2 % af patienterne.

Bivirkningerne, som er set hos patienter behandlet med Ketorolac trometamol "S.A.L.F.", fremgår af nedenstående tabel:

| **Organsystem** | **Almindelig**  **(≥1/100 til <1/10)** | **Ikke almindelig**  **(≥1/1 000 til <1/100)** | **Sjælden**  **(≥1/10 000 til <1/1 000)** | **Ikke kendt** |
| --- | --- | --- | --- | --- |
| Hjerte |  |  | Hjertesvigt | Palpitationer, bradykardi |
| Blod og lymfesystem |  |  | Trombocytopeni |  |
| Nervesystemet | Hovedpine, svimmelhed | Paræstesi,  smagsforstyrrelser | Krampe, hyperkinesi |  |
| Øjne |  | Synsforstyrrelser |  |  |
| Øre og labyrint |  |  | Nedsat hørelse | Tinnitus, vertigo |
| Luftveje, thorax og mediastinum |  | Astma,  dyspnø,  epistaxis | Lungeødem |  |
| Mave-tarm-kanalen | Kvalme, dyspepsi, abdominalsmerter,  diarré | Melæna,  opkastning,  stomatit,  ulcus, obstipation, flatulens,  rektalblødning, gastrit,  ulcerativ stomatit,  mundtørhed | Gastrointestinal blødning, gastrointestinal perforering, hæmatemese, forværring af ulcerøs colit og Crohns sygdom | Øsofagit, pancreatit, peptisk ulcus, opstød, mæthedsfornemmelse |
| Nyrer og urinveje |  | Øget miktionsfrekvens,  oliguri,  urinretention | Akut nyresvigt, flankesmerter med eller uden hæmaturi og/eller azotæmi | Interstitiel nefrit, nefrotisk syndrom, hæmolytisk uræmisk syndrom |
| Hud og subkutane væv | Svedudbrud | Kløe,  urticaria,  rødmen,  purpura | Toksisk epidermal nekrolyse (Lyells syndrom),  Stevens-Johnsons syndrom,  exfoliativ dermatit, maculopapuløst udslæt | Angioødem |
| Knogler, led, muskler og bindevæv |  | Myalgi |  |  |
| Vaskulære sygdomme |  |  | Hypertension, hypotension,  postoperativ blødning | Hæmatom, rødmen,  bleghed |
| Almene symptomer og reaktioner på administrations­stedet | Ødem | Asteni,  bleghed,  stærk tørst |  | Reaktioner på injektionsstedet,  feber,  brystsmerter |
| Immunsystemet |  |  | Anafylaktiske reaktioner som bronkospasme, larynxødem, rødmen og hududslæt |  |
| Psykiske forstyrrelser | Døsighed | Abnorm tankevirksomhed, depression,  eufori, koncentrations­besvær, insomnia, nervøsitet | Abnorme drømme, hallucinationer | Angst,  psykotiske reaktioner |
| Metabolisme og ernæring |  |  |  | Anoreksi, hyperkaliæmi, hyponatriæmi |
| Infektioner og parasitære sygdomme |  |  |  | Aseptisk meningitis |
| Lever og galdeveje |  |  |  | Hepatitis,  kolestatisk ikterus, leversvigt |
| Det reproduktive system og mammae |  |  |  | Kvinder: Infertilitet |
| Undersøgelser |  | Forhøjet transaminaseværdier for serumaspartat (S-ASAT) |  | Forlænget blødningstid, forhøjet serum-urinstof, forhøjede værdier for kreatinin, hyperkalemi og hyponatremi, unormale leverfunktionsværdier |

Eksempler på nyresygdomme, som kan sættes i forbindelse med anvendelsen af Ketorolac trometamol "S.A.L.F." eller andre lægemidler, og som hæmmer prostaglandinsyntesen: glomerulær nefrit, interstiel nefrit, renal papillær nekrose, nefrotisk syndrom og akut nyresvigt. Andre nyresygdomme kan ligeledes opstå. Forhøjet kreatinin og kalium kan opstå efter én dosis.

Gastroduodenalt ulcus, perforering eller gastrointestinal blødning kan være fatal, især hos ældre (se pkt. 4.4).

Kliniske studier og epidemiologiske data viser, at anvendelsen af visse NSAID-præparater (særligt ved høje doser og ved langtidsbehandling) kan være forbundet med en let forøget risiko for arterielle tromber (f.eks. myokardieinfarkter eller apopleksi) (se pkt. 4.4). Selv om det ikke er påvist, at ketorolac øger risikoen for disse virkninger, er de aktuelle data for begrænsede til at udelukke en sådan risiko.

I sjældne tilfælde kan alvorlige hud- og bløddelsinfektioner forekomme i forbindelse med skoldkopper.

Anafylaktiske og anafylaktoide reaktioner kan være fatale.

Indberetning af formodede bivirkninger

Når lægemidlet er godkendt, er indberetning af formodede bivirkninger vigtig. Det muliggør løbende overvågning af benefit/risk-forholdet for lægemidlet.Sundhedspersoner anmodes om at indberette alle formodede bivirkninger via:

Lægemiddelstyrelsen

Axel Heides Gade 1

DK-2300 København S

Websted: [www.meldenbivirkning.dk](http://www.meldenbivirkning.dk)

**4.9 Overdosering**

*Toksicitet:*

Der er begrænsede erfaringer med overdosering. 240 mg/dag i tre dage hos voksne har ført til svær forgiftning.

*Symptomer:*

Abdominalsmerter, kvalme, opkastning, hyperventilation, peptisk ulcus og/eller erosiv gastrit og nyredysfunktion har været forbundet med overdosering af ketorolac. Gastrointestinal blødning kan forekomme. Hypertension, akut nyresvigt, respiratorisk depression og koma kan forekomme efter administration af NSAID-præparater, men det forekommer sjældent. Anafylaktoide reaktioner er blevet rapporteret ved terapeutiske doser af NSAID-præparater og kan forekomme efter overdosering.

*Behandling:*

Understøttende behandling iværksættes under hensyntagen til patientens kliniske tilstand. Der er ingen specifik antidot. Ketorolac fjernes ikke signifikant fra blodet ved dialyse.

**4.10 Udlevering**

B

**5. FARMAKOLOGISKE EGENSKABER**

**5.1 Farmakodynamiske egenskaber**

Farmakoterapeutisk klassifikation: Non-steroidt antiinflammatorisk/antireumatisk lægemiddel med primært analgetiske egenskaber, men også med antiinflammatoriske og antipyretiske effekter. ATC-kode: M 01 AB 15.

Virkningsmekanisme:

Virkningsmekanismen for den analgetiske, antiinflammatoriske og antipyretiske effekt er hæmningen af prostaglandinsyntesen via hæmning af cyclooxygenasesystemet. Ketorolac reducerer tromboxankoncentrationen og kan forlænge blødningstiden. Ketorolac hæmmer renal prostaglandinsyntese. Hos patienter med normal nyrefunktion har denne effekt ingen væsentlige virkninger.

Ketorolac påvirker ikke opioid-receptorer i in vitro-studier.

Farmakodynamiske virkninger:

Renal prostaglandinsyntese hæmmes også (i en insignifikant grad hos patienter med normal nyrefunktion). Hos patienter med normal nyrefunktion har denne effekt ingen væsentlige virkninger. Hos patienter med kronisk nyreinsufficiens, hjerteinsufficiens eller leverinsufficiens samt tilstande med reduceret plasmavolumen kan hæmning af prostaglandinsyntesen forårsage akut nyreinsufficiens, væskeretention og hjertesvigt (se pkt. 4.3 og 4.4). Prostaglandiner medvirker til ovulation, og anvendelsen af prostaglandinsyntesehæmmere kan derfor påvirke kvindens fertilitet (se pkt. 4.6). Virkningen af 30 mg ketorolac indgivet intramuskulært svarer til 12 mg morfin. Ketorolac har længere virkningstid end morfin. Efter seks timer er der 50 % af den maksimale analgetiske effekt af 30 mg ketorolac tilbage. Den tilsvarende tid for 12 mg morfin er 2-3 timer. Ketorolac medfører ikke centralt fremkaldt sedation eller kvalme, påvirker ikke den intestinale motilitet og har ingen effekt på respiratorisk depression.

**5.2 Farmakokinetiske egenskaber**

Ketorolac trometamol "S.A.L.F." er en racemisk blanding, hvor både den analgetiske og den antiinflammatoriske effekt er kædet samme med (-)S-enantiomeren. (+)R-enantiomeren er farmakologisk inaktiv.

Absorption:

Biotilgængelighed på 100 % ved intramuskulær administration.

Fordeling:

Efter en intramuskulær dosis på 30 mg opnås en maksimal koncentration i plasma på 5,8 µg/l efter ca. 50 minutter.

Virkningen indtræder inden for 1/2 time, og den maksimale virkning indtræder inden for 1-2 timer. Som følge af forskellen i virkningsmekanismen indtræder virkningen af intravenøst indgivet ketorolac langsommere end for morfinpræparater, der er indgivet intravenøst. Den gennemsnitlige virkningstid er 4-6 timer. 30 mg indgivet intravenøst giver en maksimal plasmakoncentration på ca. 13 µmol/l efter 3-4 minutter. Ved dosering hver sjette time nås "steady state" efter én dag. Som følge af forskellen i virkningsmekanismen indtræder virkningen af intravenøst indgivet ketorolac langsommere end for opioid analgesi, der er indgivet intravenøst. Proteinbinding > 99 %. Efter en intravenøs dosering var fordelingsvolumen 0,25 l/kg, og den samlede plasmaclearance var 0,55 ml/min./kg. Ketorolacs farmakokinetik er lineær. Steady state-plasmakoncentrationer opnås efter dosering hver sjette time på en dag. Der sker ingen ændring af clearance efter gentagen dosering. Ketorolacs halveringstid i plasma er i gennemsnit 5,3 timer.

Biotransformation:

Ketorolac metaboliseres til p-hydroxymetabolitten, som generelt er inaktiv.

Elimination:

Lineær farmakokinetik. Halveringstid i plasma: ca. 5,3 timer. Total plasmaclearance: 0,55 ml/min./kg. Ingen ændring af clearance efter gentagen dosering. Ketorolac og dets metabolitter (glucuronid-konjugat og p-hydroxymetabolit) elimineres hovedsagelig i urin (91 %), og resten udskilles i fæces (hvoraf 58 % er uændret, 11 % udskilles som p-hydroxymetabolit, og resten (31 %) sandsynligvis som konjugat).

Begrænset farmakokinetisk dokumentation for de individuelle enantiomerer viser, at (+)R-enantiomeren har lavere clearance end (-)S-enantiomeren.

**5.3 Non-kliniske sikkerhedsdata**

Reproduktionstoksicitetsundersøgelser har vist, at anvendelsen af prostaglandinsyntesehæmmere har medført en øget hyppighed af præ- og postimplantationstab samt embryo-fosterdød. Der er også fundet en øget forekomst af flere misdannelser, herunder kardiovaskulære misdannelser hos dyr, som har fået en prostaglandinsyntesehæmmer under den organogenetiske periode.

**6. FARMACEUTISKE OPLYSNINGER**

**6.1 Hjælpestoffer**

Ethanol 96 %

Natriumchlorid

Vand til injektionsvæsker

Natriumhydroxid (til pH-justering)

Saltsyre (til pH-justering)

**6.2 Uforligeligheder**

Da der ikke foreligger kompatibilitetsstudier, må dette lægemiddel ikke blandes med andre lægemidler.

**6.3 Opbevaringstid**

2 år.

**6.4 Særlige opbevaringsforhold**

Dette lægemiddel kræver ingen særlige forholdsregler vedrørende opbevaringen.

**6.5 Emballagetype og pakningsstørrelser**

Glasampuller (type I Ph.Eur.) á 1 ml.

Pakningsstørrelser: 5 ampuller á 1 ml.

**6.6 Regler for bortskaffelse og anden håndtering**

Ingen særlige forholdsregler.

**7. INDEHAVER AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN**

S.A.L.F. S.p.A. Laboratorio Farmacologico

Via Marconi, 2

24069 Cenate Sotto (Bergamo)

Italien

**8. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMMER (-NUMRE)**

61179

**9. DATO FOR FØRSTE MARKEDSFØRINGSTILLADELSE**

20. juni 2019

**10. DATO FOR ÆNDRING AF TEKSTEN**

4. juni 2024